

BA

Oral hygiene composition

Patent number: EP0026252
Publication date: 1981-04-08
Inventor: ROLLA GUNNAR
Applicant: BLENDAX WERKE SCHNEIDER CO (DE)
Classification:
- **International:** A61K7/22
- **European:** A61K8/43; A61Q11/00
Application number: EP19800100245 19800118
Priority number(s): NO19790003113 19790927

Cited documents

 US402286
 US413847

Report a data error here**Abstract of EP0026252**

The composition contains chlorhexidine or alexidine (and/or salts thereof), and zinc salts to inhibit discoloration of the mouth and throat.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Oral hygiene composition

Description of EP0026252

Il Mittel zur oralen Hygiene Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur oralen Hygiene, das insbesondere der Belagsbildung auf menschlichen Zähnen entgegenwirkt, ohne die diesen Mitteln bisher anhaftenden Nebenwirkungen aufzuweisen.

Es ist bereits seit langem bekannt, dass 1,6-Di-4'-chlorphenyldiguanidohexan (Chlorhexidin) und 1,6-Di-(2-ethylhexyl)diguanidohexan (Alexidin) bzw. deren Salze geeignet sind, die Bildung von menschlichen Zahnbelag wirksam und anhaltend zu verhindern. Dies beruht mutmasslich darauf, dass diese Substanzen gegen die für die Belagsbildung verantwortlichen Bakterien wirken und aufgrund ihrer Substantivität zu menschlichem Zahnschmelz auch eine länger anhaltende Wirkung enthalten. Eine Übersicht über die diesbezüglichen Eigenschaften von Chlorhexidin findet sich im Journal of Periodontal Research, Suppl. Nr. 12, 1973, "Symposium on Chlorhexidine in the Prophylaxis of Dental Disease".

Die Wirksamkeit von Alexidin ist ebenfalls Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen, hier sei nur beispielhaft auf die DE-OS Nr. 1964 176 verwiesen.

Dem weit gestreuten Einsatz dieser Verbindungen in Zahn- und Mundpflege mittels zur routinemässigen täglichen Anwendung stand bisher, trotz ihrer unbestreitbaren einschlägigen Wirksamkeit, die Nebenwirkung gegenüber, dass bei intensiver langanhaltender Anwendung von diese Substanzen enthaltenden Zusammensetzungen eine starke Verfärbung der Zähne und häufig auch der Zunge auftritt, vgl. beispielsweise Journal of Dental Research, Vol. 79 (1971), S. 119-125.

Es wurde bereits vorgeschlagen, diese Verfärbung durch Verwendung wasserunlöslicher Salze des Chlorhexidins zu verhindern (DE-OS Nr. 2 158 102). Dieser Vorschlag ist jedoch insofern nicht realisierbar, als die dort beispielhaft angeführten Salze wie das Dihydrochlorid doch zu einem gewissen Teil wasserlöslich sind und auch wasserlöslich sein müssen, da ein vollkommen wasserunlösliches Salz keine Wirksamkeit aufweisen kann, und sich deshalb auch die erwähnten Nebenwirkungen nicht vermeiden lassen.

Aus der DE-OS Nr. 2 338 177 ist es ferner bereits bekannt, Chlorhexidin und dessen Salze enthaltenden Zusammensetzungen Harnstoff zuzusetzen, um eine Verfärbung der Zähne zu verhindern; jedoch funktioniert auch dies nur bis zu einem gewissen Grad, darüberhinaus sind hierfür relativ hohe Harnstoffkonzentrationen erforderlich, die möglicherweise bei Zahnpasten bestimmter Zusammensetzung Stabilitätsprobleme auswerfen können.

Auch die US-PS Nr. 4 080 441 befasst sich mit diesem Problem, dort wird zu dessen Lösung die Verwendung eines Bis-(o-carboxyphenyl)esters einer C₂-C₈-aliphatischen Dicarbonsäure empfohlen. Der Einsatz derartiger Verbindungen wirkt in einem Mittel zur oralen Hygiene nicht nur geschmackliche Probleme auf, sondern führt auch zu keiner befriedigenden Wirkung.

Es wurde nun gefunden, dass man die Tendenz von Zahn- und Mundpflegemitteln, die Chlorhexidin oder Alexidin bzw. deren Salze enthalten, zur Verfärbung der Zähne dadurch verhindern kann, dass man diesen Zusammensetzungen ein wasserlösliches Zinksalz zusetzt.

Ohne im vorliegenden Fall den Reaktionsmechanismus der Erfindung einer verbindlichen Theorie unterwerfen zu wollen, könnte die die Verfärbung der Zähne in Gegenwart von Chlorhexidin- bzw. Alexidin-Salzen verhindernde Wirkung der Zinksalze darauf beruhen, dass auf den Zähnen bzw. der Schleimhaut ein dünner Einweissfilm gebildet wird, der in Gegenwart des antibakteriellen Mittels denaturiert wird und eine Verfärbung dadurch verursacht, dass die vorhandenen -SH- und -SS-Gruppen mit im Speichel durch die Nahrung zugeführten Eisenionen reagieren und dunkel gefärbte Eisensulfide bilden. Falls die Bildung dieser dunklen Verbindungen inhibiert wird, kann eine Verfärbung nicht auftreten. Durch den Zusatz von Zinksalzen, die Zinkionen bilden, kann die Entstehung dieser Theorie so verhindert werden, dass wasserunlösliche farblose oder weisse Sulfide, wie Zinksulfid, gebildet und auf der Zahnoberfläche niedergeschlagen werden, ohne dort abbaubar zu sein.

Dies dürfte also eine Abkehr von der bisherigen Theorie, dass die Verfärbung nach der Anwendung von Chlorhexidin- bzw. Alexidin-Salzen durch Retention dieser Verbindungen auf den Zahnoberflächen und ihre dunkel gefärbten Abbauprodukte veranlasst wird, bedeuten.

Es sei jedoch nochmals betont, dass es sich hierbei lediglich um eine Theorie handelt, die

den Schutzzumfang in keiner Weise begrenzen kann und soll.

Geeignete Zinksalze im Rahmen der Erfindung sind alle toxikologisch anwendbaren, Zinkionen liefernden Verbindungen dieser Art wie Zinkchlorid, Zinksulfat, Zinknitrat, Zinkfluorid, Zinkfluorsilikat, Zinkchlorat, Zinkjodid, Zinkpermanganat, Zinkperoxid, organische wasserlösliche Zinksalze wie Zinkacetat, Zinklactat, Zinkcitrat, Zinkmalat, Zinkbutyrat, Zinkvalerat, Zinkcaproat, Zinklaurat, Zinkglycerophosphat, Zinkphenolsulfonat, Zinktartrat, Zinksalicylat, Zinkbenzoat, Zinkgluconat, etc.

Die Menge an Zinksalz liegt etwa zwischen 0,01 und 5,0 Gew.-% (berechnet auf Zn^{++}) des erfindungsgemässen Mittels.

Als Salze des Chlorhexidins bzw. Alexidins sind insbesondere das Gluconat, das Acetat und das Lactat geeignet, jedoch können auch weitere Salze wie das Dihydrochlorid, das Dihydrofluorid etc., vorzugsweise in Mengen zwischen 0,01 und 2,5 Gew.-% (berechnet auf freie Base) der Gesamtzusammensetzung, eingesetzt werden.

Das bevorzugte Verhältnis zwischen Chlorhexidin- bzw. Alexidin-Salz und Zinksalz liegt zwischen 1 : 10 und 10 : 1, vorzugsweise zwischen 1 : 4 und 4 : 1, insbesondere zwischen 1 : 2 und 2 : 1.

Die erfindungsgemässen Mittel zur oralen Hygiene können in jeder bekannten und akzeptablen Form vorliegen.

Falls es sich für direkt vom Verbraucher anzuwendende Präparate handelt, sind Zahnpasten oder Zahngele, Mundwässer, Zahnpulver, Kaugummis, Dragees, Lutschbonbons, Kapseln, etc. besonders geeignet.

Es ist jedoch auch möglich, gegebenenfalls höher konzentrierte Präparate, die auch vom Zahnarzt verabreicht werden können, einzusetzen, die in Form von Lösungen, Gelen, Salben, Emulsionen, Suspensionen oder Sprühzusammensetzungen formuliert sein können.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können in einer Phase Anwendung finden, es ist jedoch auch möglich, sogenannte Zweiphasenpräparate herzustellen, d.h., zunächst ein Mundwasser mit einem Gehalt an Chlorhexidin- oder Alexidinsalz zur Mundspülung zu verwenden und anschliessend mit einem zinksalzhaltigen Mundwasser nachzuspülen bzw. umgekehrt. Derartige Zweikomponenten-Zusammensetzungen und die hierfür geeigneten Verpackungen sind aus dem Stand der Technik an sich bekannt.

Aus der US-PS Nr. 4.022.880 sind bereits Zusammensetzungen zur Verhinderung der Zahnbelags- und Zahnteinbildung bekannt, die Zinkionen und ein antibakterielles Mittel in einem oral anwendbaren Träger enthalten. Unter zahlreichen möglichen antimikrobiellen Verbindungen sind auch Chlorhexidindigluconat und Chlorhexidindiacetat genannt, jedoch findet sich weder in den Beispielen noch sonst ein Hinweis auf diese Verbindungen, es stehen hier halogenierte Salicylanilide im Vordergrund. Darüberhinaus erfolgt dort die Mitverwendung einer Zinkverbindung nicht zur Verhinderung der Verfärbung durch Chlorhexidin- oder Alexidin-Salze, sondern zur synergistischen Wirkungssteigerung der aufgeführten antimikrobiellen Mittel, so dass zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung keinerlei Berührung besteht.

Eine Verhinderung der Verfärbung wäre bei den vorzugsweise Salicylanilide bzw. Phenolderivate als antimikrobielle Verbindungen enthaltenden Zusammensetzungen nach der US-PS 4.022.880 auch gar nicht erforderlich, da diese eine entsprechende Nebenwirkung nicht aufweisen. Andererseits sind diese Verbindungen hinsichtlich der belagsverhindernden Wirkung den Chlorhexidin- bzw. Alexidinsalzen weit unterlegen und auch aus toxikologischen Gründen für den länger dauernden Einsatz in der oralen Hygiene weniger geeignet.

Im folgenden wird anhand von Vergleichsversuchen die verfärbungshemmende Wirkung des Zusatzes von Zinksalzen zu Chlorhexidin- bzw. Alexidinsalzlösungen unter Beweis gestellt: Vergleichsversuch A Eine Gruppe von 10 Testpersonen führte eine tägliche Mundspülung mit einer wässrig-alkoholischen Lösung von 0,2 % Chlorhexidindiacetat während eines Zeitraums von zwei Wochen durch. Vor Beginn des Versuchs wurden ihre Zähne sorgfältig gereinigt, während der Versuchsdauer wurde keine sonstige orale Hygiene durchgeführt. Zum Ende des Versuchs wurden der Plaqueindex nach Silness und Löe (Acta Odontol. Scand. 22 (1964), S. 112 - 135) und die Verfärbung der Zähne nach folgendem Schema untersucht: 1. eine Verfärbung.

2. Leichte Verfärbung ohne kosmetische Beeinträchtigung.

3. Verfärbung, die kosmetisch unzumutbar war.

Nach einer Pause von einer Woche wurde eine zweite Versuchsreihe durchgeführt, wobei zur Mundspülung eine analoge Lösung, die 0,2 % Chlorhexidindiäretat und 0,3 % Zinkacetat enthielt, eingesetzt wurde.

Die Resultate beider Versuchsreihen waren wie folgt:

Tabelle 1

Versuchsreihe 1 Versuchsreihe 2 Durchschnittliche Plaqueindices 0,71 0,56 Durchschnittlicher Verfärbungsindex 30 4

Verleichsversuch B Fünf Patienten, die eine 0,2%ige Lösung von Chlorhexidindiäretat zusätzlich zu ihrer normalen Mundhygiene täglich einmal benutzt haben, mussten aufgrund der eingetretenen Verfärbung einmal monatlich eine Reinigung der Zähne durch den Zahnarzt vornehmen lassen. Nachdem diesen Patienten eine identische Spüllösung verabreicht wurde, die zusätzlich 0,3 % Zinkchlorid enthielt, wurde nach einmonatiger Benutzungsdauer bei einem der Patienten eine Verfärbung beobachtet, die eine Behandlung durch den Zahnarzt erforderlich gemacht hätte.

Die erfindungsgemässen Mittel zur oralen Hygiene können weitere Wirkstoffe enthalten. Solche sind beispielsweise Fluorverbindungen, vorzugsweise in solchen Mengen, dass die Konzentration an reinem Fluor im Mittel etwa 0,01 bis etwa 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 Gew.-%, beträgt.

Geeignete Fluorverbindungen sind insbesondere die verschiedenen Salze der Monofluorphosphorsäure, insbesondere Natrium-, Kalium-, Lithium-, -äcium- und Aluminiummono- und -difluorophosphat, sowie die verschiedenen, Fluor in ionisch gebundener Form enthaltenden Fluoride, insbesondere Alkalifluoride wie Natrium-, Lithium-, Kalium- und Ammoniumfluorid, Zinnfluorid, Manganfluorid, Zirkoniumfluorid und Aluminiumfluorid sowie Gemische oder Anlagerungsprodukte dieser Fluoride untereinander oder mit anderen Fluorverbindungen, beispielsweise Kalium- oder Natriummanganfluorid.

Andere im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Fluoride sind beispielsweise Zinkfluorid, Germaniumfluorid, Palladiumfluorid, Titanfluorid, Alkalifluorzirkonate, beispielsweise Natrium- oder Kalium- oder Kaliumfluoresulfat.

Auch organische Fluorverbindungen können mit Erfolg eingesetzt werden, insbesondere die bekannten Additionsprodukte aus langkettigen Aminen oder Aminosäuren und Fluorwasserstoff, Monoäthanolaminhydrofluorid oder Methyltriäthylammoniumfluorid.

Die erfindungsgemässen Mittel können weitere, zur Verwendung in solchen Mitteln an sich bekannte Stoffe enthalten, beispielsweise Enzyme wie Proteasen und Carbohydrasen wie Amylase, Dextranase, Lävase oder α -1,3-Glucose-3-glucanhydrolase oder Zahnsteinbildung bekämpfende Substanzen wie die für diesen Zweck vorgeschlagenen Phosphorsäuren, beispielsweise Hydroxyäthan-1,1-diphosphorsäure.

Eine ausführliche Übersicht über die Herstellung von Zahnpflegemitteln und die dabei zum Einsatz gelangenden Stoffe findet sich in dem Handbuch von I. S. Balsam und E. Sagarin, "Cosmetics-Science and Technology", 2nd Ed., Vol. 1, S. 423 bis 531 (1972).

Im folgenden werden Ausführungsbeispiele für geeignete Zusammensetzungen zur oralen Hygiene mit einem Gehalt an Chlorhexidin bzw. Alexidin Salzen und Zinksalzen gegeben.

Beispiel 1 Zahnpasta Hydroxyäthylcellulose 0,80 (Gew.-%) Wasser 37,45 Saccharin-Natrium 0,05 Glycerin, 86%ig 15,00 Bentonit 1,00 Aluminiumoxid-hydrat 42,00 Titandioxid 0,20 Nichtionischer Emulgator 2,00 Chlorhexidin-dihydrofluorid 0,15 Zinkacetat 0,25 Aroma 1,10 100,00 Beispiel 2 Transparente Zahnpasta Hydroxyäthylcellulose 1,00 (Gew.-%) p-Hydroxybenzoesäureäthylester 0,15 Sorbit 30,00 Glycerin, 99,5 %ig 30,00 Polyäthylenglykol 400 3,00 Kieselsäure, amorph 20,00 Wasser 10,90 Chlorhexidindigluconat-Lösung 20%ig 0,75 Zinkacetat 0,90 Aroma 1,00 Nichtionisches Tensid 2,30 100,00 Beispiel 3 In zwei Phasen vorliegende Zahnpasta (in einer Zweikammertube mit getrennten Öffnungen verpackt).

Pasta A Hydroxyäthylcellulose 1,30 (Gew.-%) p-Hydroxybenzoesäuremethylester 0,15 p-Hydroxybenzoesäure-n-propylester 0,05 1,2-Propylenglykol 2,50 Glycerin, 99,5% 18,50 Aluminiumoxid-hydrat 50,00 Saccharin-Natrium 0,03 Aroma 1,00 Alexidin-diäretat 0,30 Nichtionisches Tensid 1,50 Wasser 24,67

100,00 Pasta B Hydroxyäthylcellulose 1,10 (Gew.-%) p-Hydroxybenzoesäuremethylester 0,15 p-Hydroxybenzoesäure-n-propylester 0,05 1,2-Propylenglykol 1,30 Glycerin, 99,5% 20,00 Aluminiumoxid-hydrat 45,00 Siliciumdioxid, hochdispers 1,50 Saccharin-Natrium 0,03 Aroma 1,00 Zinkacetat 0,50 Natriumlaurylsulfoacetat 0,75 Wasser 28,62 100,00 Beispiel 4 Mundwasserkonzentrat Äthanol, 95%ig

25,00 (Gew.-%) Nichtionisches Tensid 2,50 CremophorR RH 410 (Lösungsmittel) 3,50 Aroma 2,70 Wasser 43,10 Glycerin, 86%ig 10,00 Zinkacetat 3,20 Chlorhexidindigluconatlösung, 20%ig 10,00 100,00 Beispiel 5 Gebrauchsfertiges Mundwasser Äthanol, 95%ig 8,00 (Gew. - %) Cremophor R RH 40 (Lösungsvermittler) 0,80 Aroma 0,20 Glycerin 3,00 Saccharin-Natrium 0,01 Chlorhexidindigluconatlösung, 20% 0,20 Zinkacetat 0,30 Wasser 87,49 100,00 Beispiel 6 Kaugummi Kaubare Naturharze als Kaugummigrundmasse 35,00 (Gew.-%) Sorbit, 70% ig 8,00 Sorbit 25,00 Xylit 10,00 Mannit 19,35 Arcma 1,70 Chlorhexidindiacetat 0,30 Butylhydroxytoluol 0,05 Zinkcitrattrihydrat 0,60 100,00 Beispiel 7 Zweischichtenbonbon In eine Bonbonmasse, bestehend aus 13,00 Gew.-% Gummi arabicum 13,00 Gew.-% Gelatine 21,00 Gew.-% Sorbit, gepulvert 0,05 Gew.-% Saccharinnatrium 0,01 Gew.-% Lebensmittelfarbstoff 0,50 Gew.-% Fruchtestenz und 49,94 Gew.-% bzw.

51,47 Gew.-% Wasser wurden einmal 0,50 Gew.-% Chlorhexidindigluconat und in einem getrennten Ansatz 1,80 Gew.-% Zinkacetat eingearbeitet und in üblicher Weise gegebenenfalls verschiedenfarbige Bonbons ausgeformt. Jeweils 4 Bonbons mit verschiedenem Wirkstoffgehalt werden zu einem "Bonbonpaar" verpackt.

Beispiel 8 Gefüllte Kapsel A) Kapselhülle Gelatine 500 mg Glycerin, 99,5%ig 135 mg Sorbit 70%ig 100 mg Aroma 5 mg Saccharin-Natrium 1 mg Natriumcyclamat 4 mg Benzoesäure 3 mg Titandioxid 2 mg Lebensmittelblau 3 0,1 mg 750,1 mg b) Füllung MiglyolR 829 (Pflanzenöl) 733 mg Alexidindiacetat 5 mg Zinkacetat 12 mg 750 mg Eine Kapsel enthält 5 mg Alexidindiacetat und 12 mg Zinkacetat.

Unter den erfindungsgemässen Mitteln zur oralen Hygiene sind auch Mittel zur Behandlung von Zahnprothesen zu verstehen, was durch das folgende Ausführungsbeispiel dokumentiert wird: Prothesenreinigungstablette.

Natriumperboratmonohydrat 8,00 (Gew. -%) Harnstoffperoxid 25,00 Natriumhydrogencarbonat 42,55 Citronensäure 12,00 Benzoesäure 2,50 Polyäthylenglykol 200C 3,0C Polyäthylenglykol 60C 0,80 Polyvinylpyrrolidon 3,70 Menthol 0,10 Siliciumdioxid, hochdispers 0,50 Chlorhexidindiacetat 0,25 Zinkacetat 0,60 Nichtionisches Tensid 1,00 100,00 Gewicht einer Tablette: 3,5 g

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Oral hygiene composition

Claims of EP0026252

Patentanspruch Mittel zur oralen Hygiene auf Basis der üblichen Trägers- und Zusatzstoffe mit einem Gehalt an 1,6-Di-4'-(chlorphenyldiguanido)hexan und/oder 1,6-Di-(2-ethylhexyldiguanido)hexan bzw.

deren Salzen, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,01 bis 5 Gew.-% (berechnet auf Zn) eines oder mehrerer wasserlöslicher Zinksalze.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide